

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

1/5/1
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

004137906

WPI Acc No: 1984-283446/198446

XRAM Acc No: C84-120233

New 5-acyl-2-pyridylmethylthio-benzimidazole derivs. - useful as gastric secretion inhibitors and gastrointestinal protective agents

Patent Assignee: BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (BYKG)

Inventor: FIGALA V; KLEMM K; RAINER G; RIEDEL R; SCHAEFER H; SENNBILFIN J

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Week

DE 3415971 A 19841108 DE 3415971 A 19840428 198446 B

Priority Applications (No Type Date): CH 832400 A 19830503

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 3415971 A 36

Abstract (Basic): DE 3415971 A

Benzimidazole derivs. of formula (I) and their salts are new. R1 = 3-6C cycloalkyl opt. substd. by 1-3 methyl groups, or phenyl opt. substd. by halogen, methyl or methoxy; R2, R4 = H or 1-3C alkyl; R3 = H, 1-3 C alkyl or 1-3C alkoxy; n = 0 or 1.

USE - The cpds. are marked inhibitors of gastric acid secretion and (even at lower doses) exert a gastrointestinal protective action. They can accordingly be used for the prevention and treatment of gastrointestinal disorders. The cpds. are also useful as intermediates.

/0

Title Terms: NEW; ACYL; PYRIDYL; METHYL; THIO; BENZIMIDAZOLE; DERIVATIVE; USEFUL; GASTRIC; SECRETION; INHIBIT; GASTRO; PROTECT; AGENT

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-031/44; C07D-401/12

File Segment: CPI



RECEIVED

AUG 28 2002

TECH CENTER 1600/2900

Ref. #20
2805/5 (PHA 4166.5)
Moorman et al.
Express Mail No.:
EL801508119US

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 34 15971 A1

②① Aktenzeichen: P. 34 15 971.1
②② Anmeldetag: 28. 4. 84
②③ Offenlegungstag: 8. 11. 84

⑤① Int. Cl. 3:
C 07 D 401/12
A 61 K 31/44
A 61 K 31/415

DE 34 15971 A1

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①

03.05.83 CH 2400-83

⑦① Anmelder:

Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik GmbH, 7750
Konstanz, DE

⑦② Erfinder:

Rainer, Georg, Dr.; Riedel, Richard, Dr.;
Senn-Bilfinger, Jörg, Dr., 7750 Konstanz, DE; Klemm,
Kurt, Prof. Dr., 7753 Allensbach, DE; Schaefer,
Hartmann, Dr., 7750 Konstanz, DE; Figala, Volker,
Dr., 7753 Allensbach, DE

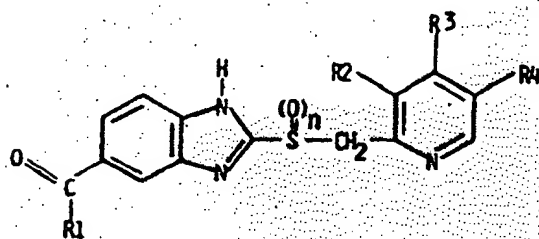
THE BRITISH LIBRARY

19 NOV 1984

SCIENCE REFERENCE LIBRARY

⑤④ Acylierte Benzimidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel

Acylierte Benzimidazole der allgemeinen Formel I



International Patent Document Delivery, Translation and Alerting Specialists
Telephone (44) 020 7412 7927/7981 Fax (44) 020 7412 7930

REMOVABLE LABEL

PATENT EXPRESS WISHES TO
APOLOGISE FOR THE POOR
COPY. THIS WAS CAUSED BY
THE QUALITY OF THE ORIGINAL
DOCUMENT.

THE BRITISH LIBRARY

worin R1 einen gegebenenfalls durch 1-3 Methylgruppen
substituierten 3-6C-Cycloalkylrest oder einen gegebenen-
falls durch Halogen, Methyl oder Methoxy substituierten
Phenylrest, R2 Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest, R3
Wasserstoff, einen 1-3C-Alkyl- oder einen 1-3C-Alkoxyrest,
R4 Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest und n die Zahlen 0
oder 1 darstellt, und ihre Salze sind neue Verbindungen mit
ausgeprägter Magenschutzwirkung.

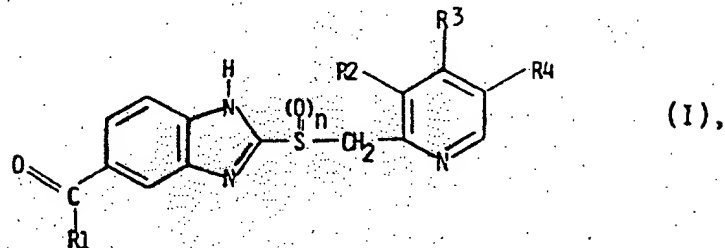
DE 34 15971 A1

255

3415971

PATENTANSPRÜCHE

1. Acylierte Benzimidazole der allgemeinen Formel I



worin

R1 einen gegebenenfalls durch 1-3 Methylgruppen substituierten 3-6C-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls durch Halogen, Methyl oder Methoxy substituierten Penylrest,

R2 Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest,

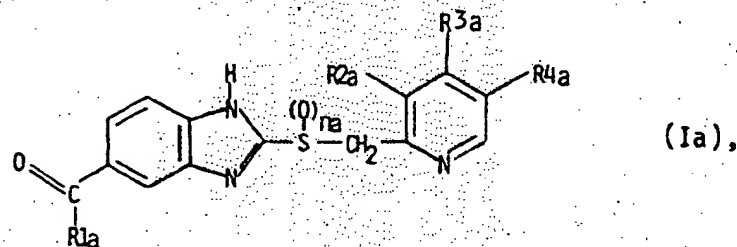
R3 Wasserstoff, einen 1-3C-Alkyl- oder einen 1-3C-Alkoxyrest,

R4 Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest und

n die Zahlen 0 oder 1 darstellt,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

2. Acylierte Benzimidazole der allgemeinen Formel Ia



worin

R1a einen gegebenenfalls durch 1-3 Methylgruppen substituierten 3-6C-Cycloalkylrest,

R2a Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest,

R3a Wasserstoff, einen 1-3C-Alkyl- oder einen 1-3C-Alkoxyrest,

R4a Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest und

na die Zahlen 0 oder 1 darstellt,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

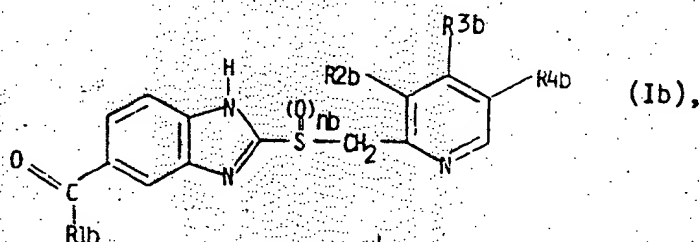
255

3415971

3. Acylierte Benzimidazole der Formel Ia nach Anspruch 2, worin R1a einen Cyclopentyl- oder einen Cyclopropylrest, R2a ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest, R3a ein Wasserstoffatom oder einen Methoxyrest, R4a ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest und na die Zahlen 0 oder 1 darstellt, und ihre Salze.

4. Acylierte Benzimidazole der Formel Ia nach Anspruch 2, worin R1a einen Cyclopropylrest, R2a ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest, R3a einen Methoxyrest, R4a ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest und na die Zahlen 0 oder 1 darstellt, und ihre Salze.

5. Acylierte Benzimidazole der allgemeinen Formel Ib



worin

R1b einen gegebenenfalls durch Halogen, Methyl oder Methoxy substituierten Phenylrest,

R2b Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest,

R3b Wasserstoff, einen 1-3C-Alkyl- oder einen 1-3C-Alkoxyrest,

R4b Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest und

nb die Zahlen 0 oder 1 darstellt,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

6. Acylierte Benzimidazole der Formel Ib nach Anspruch 5, worin R1b einen gegebenenfalls durch Fluor substituierten Phenylrest, R2b ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest, R3b ein Wasserstoffatom oder einen Methoxyrest, R4b ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest und nb die Zahlen 0 oder 1 darstellt, und ihre Salze.

255

3415971

7. Acylierte Benzimidazole der Formel Ib nach Anspruch 5, worin R1b einen gegebenenfalls durch Fluor substituierten Phenylrest, R2b ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest, R3b einen Methoxyrest, R4b ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest und nb die Zahlen 0 oder 1 darstellt.

8. Ein acyliertes Benzimidazol nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopentylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

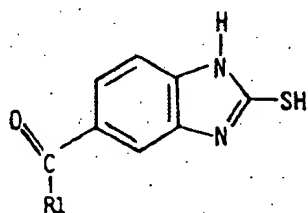
5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

oder ein pharmakologisch verträgliches Salz davon.

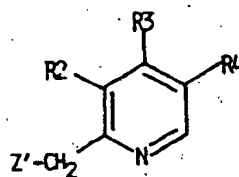
9. Verfahren zur Herstellung acylierter Benzimidazole der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Mercaptobenzimidazole der Formel II mit Picolinderivaten III,



(II),



(III),

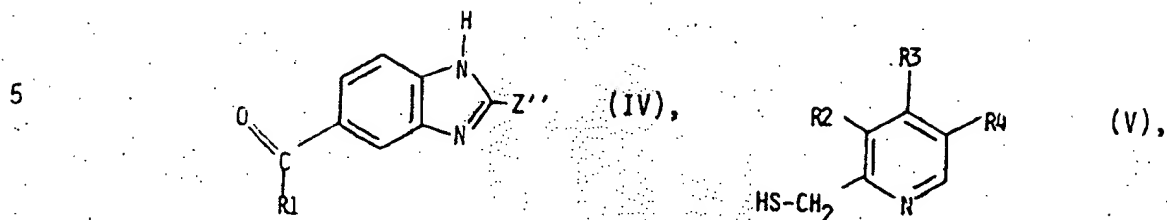
35

255

3415971

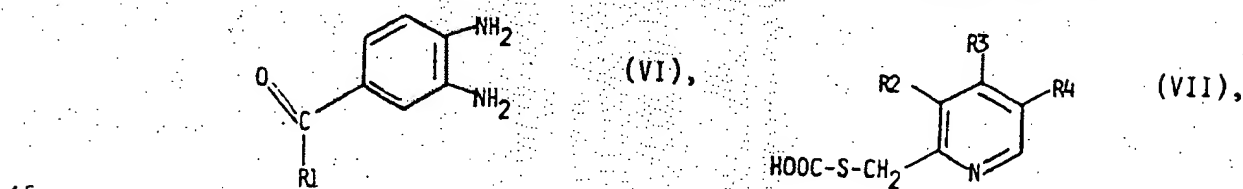
oder

b) Benzimidazole der Formel IV mit Mercaptopicolinen V,

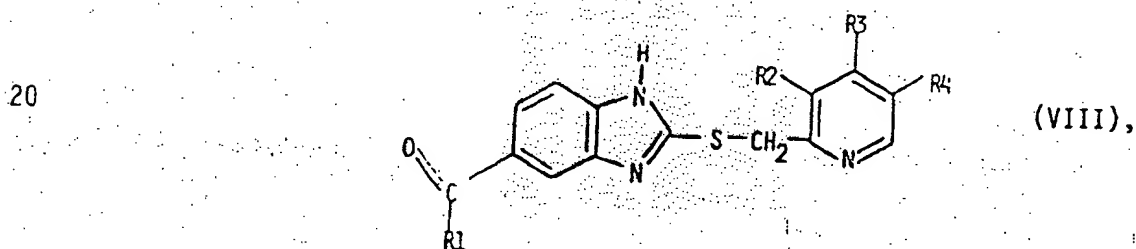


oder

c) o-Phenylendiamine der Formel VI mit Ameisensäurederivaten VII



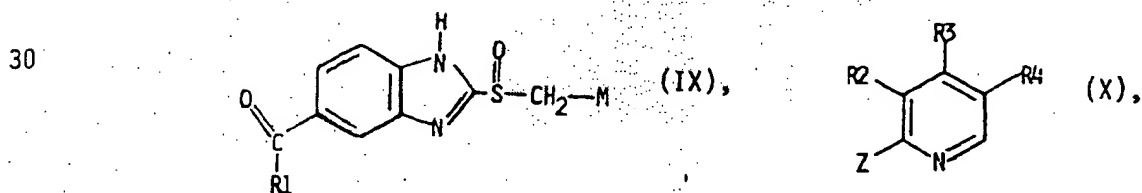
umsetzt und gegebenenfalls anschließend die nach a), b) oder c) erhaltenen
2-Benzimidazolyl-2-pyridyl-sulfide der Formel VIII



25

oxidiert und/oder in die Salze überführt,
oder daß man

d) Benzimidazole der Formel IX mit Pyridinderivaten X



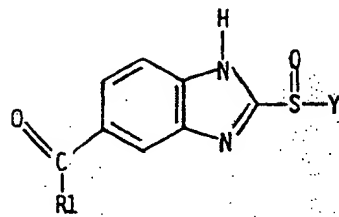
35

255

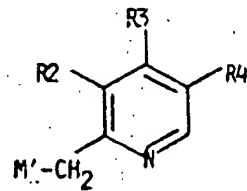
3415971

oder

e) Sulfinylderivate der Formel XI mit 2-Picolinderivaten XII



(XI),



(XII)

umsetzt und gegebenenfalls anschließend in die Salze überführt, wobei Y, Z, Z' und Z'' geeignete Abgangsgruppen darstellen, M für ein Alkali-metallatom (Li, Na oder K) steht, M' für das Äquivalent eines Metall-atoms steht und R1, R2, R3, R4 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

10. Acylierte Benzimidazole nach Anspruch 1 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten des Magens und Darms und solcher Krankheiten, die auf einer erhöhten Magensäuresekretion beruhen.

11. Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere acylierte Benzimidazole nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre pharma-kologisch verträglichen Salze.

255 DE

34159/1

5/84

6

PATENTANMELDUNG

=====

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik
Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Byk-Gulden-Straße 2, D-7750 Konstanz,
Bundesrepublik Deutschland

Acylierte Benzimidazole, Verfahren zu ihrer
Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende
Arzneimittel

255

3415971

Acylierte Benzimidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel

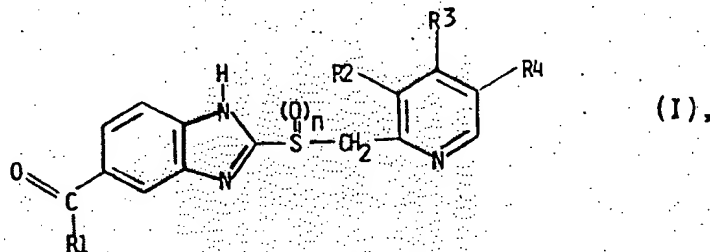
Anwendungsgebiet der Erfindung

5 Die Erfindung betrifft neue acylierte Benzimidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie als Zwischenprodukte und zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

Beschreibung der Erfindung

15 Gegenstand der Erfindung sind neue acylierte Benzimidazole der allgemeinen Formel I



20 worin

25 R1 einen gegebenenfalls durch 1-3 Methylgruppen substituierten 3-6C-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls durch Halogen, Methyl oder Methoxy substituierten Penylrest,

R2 Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest,

R3 Wasserstoff, einen 1-3C-Alkyl- oder einen 1-3C-Alkoxyrest,

R4 Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest und

n die Zahlen 0 oder 1 darstellt,

30 sowie die Salze dieser Verbindungen.

35

255

3415971

- 8 -

3-6C-Cycloalkylreste sind der Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und insbesondere der Cyclopropylrest. Als gegebenenfalls durch 1-3 Methylgruppen substituierte 3-6C-Cycloalkylreste seien beispielsweise der 1-Methylcyclohexyl- und insbesondere der 1-Methylcyclopropylrest genannt.

Als Halogenatome im Sinne der vorliegenden Erfindung seien das Brom-, Chlor- und insbesondere das Fluoratom genannt.

1-3C-Alkylreste sind der Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest.

1-3C-Alkoxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom die vorstehend genannten 1-3C-Alkylreste. Bevorzugt ist der Methoxyrest.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 0 bedeutet (Sulfide), alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenzat [2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoat], Fendizoat (o[(2'-Hydroxy-4-biphenyl)-carbonyl]-benzoat), Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat (4,4'-Diaminostilben-2,2'-disulfonat), Embonat [4,4'-Methylen-bis-(3-hydroxy-2-naphthoat)], Metembonat [4,4'-Methylen-bis-(3-methoxy-2-naphthoat)], Stearat, Tosilat (p-Toluolsulfonat), 2-Hydroxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat, Mesilat (Methansulfonat).

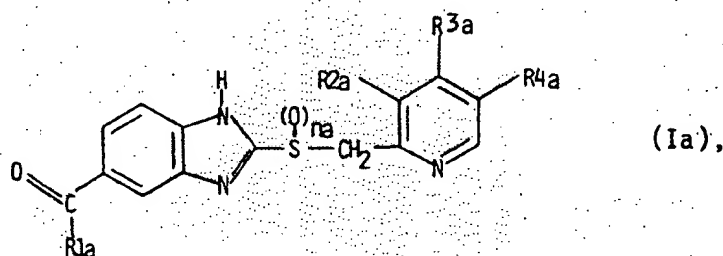
35

255

3415971

Von Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 1 bedeutet (Sulfoxide), lassen sich ebenfalls die oben erwähnten Säureadditionssalze herstellen, jedoch besitzen diese in wäbriger Lösung nicht die gleiche Stabilität wie die Salze der Sulfide. Von den Sulfoxiden lassen sich andererseits durch Umsetzung mit geeigneten Deprotonisierungsmitteln (z.B. anorganischen oder organischen Basen) basische Salze herstellen, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind.

Eine Ausgestaltung (Ausgestaltung a) der Erfindung sind acylierte Benzimidazole der allgemeinen Formel Ia



worin

R1a einen gegebenenfalls durch 1-3 Methylgruppen substituierten 3-6C-Cycloalkylrest,

R2a Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest,

R3a Wasserstoff, einen 1-3C-Alkyl- oder einen 1-3C-Alkoxyrest,

R4a Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest und

na die Zahlen 0 oder 1 darstellt,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

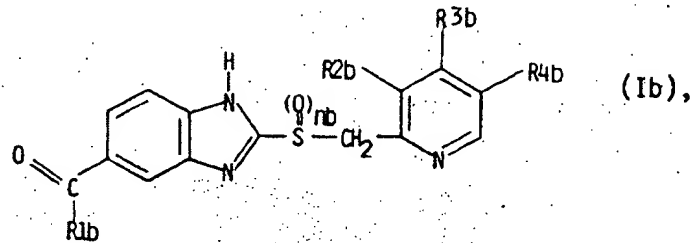
Erwähnenswerte Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche der Formel Ia, worin R1a einen Cyclopentyl- oder vorzugsweise einen Cyclopropylrest, R2a ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest, R3a ein Wasserstoffatom oder vorzugsweise einen Methoxyrest, R4a ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest und na die Zahlen 0 oder 1 darstellt, und ihre Salze, wobei R2a, R3a und R4a vorzugsweise nicht gleichzeitig Wasserstoffatome darstellen.

255

3415971

10

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung b) der Erfindung sind acylierte Benzimidazole der allgemeinen Formel Ib



10

worin

R1b einen gegebenenfalls durch Halogen, Methyl oder Methoxy substituierten Phenylrest,

15 R2b Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest,

R3b Wasserstoff, einen 1-3C-Alkyl- oder einen 1-3C-Alkoxyrest,

R4b Wasserstoff oder einen 1-3C-Alkylrest und

nb die Zahlen 0 oder 1 darstellt,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

20

Erwähnenswerte Verbindungen der Ausgestaltung b sind solche der Formel Ib, worin R1b einen gegebenenfalls durch Fluor substituierten Phenylrest, R2b ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest, R3b ein Wasserstoffatom oder vorzugsweise einen Methoxyrest, R4b ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest und nb die Zahlen 0 oder 1 darstellt, und ihre Salze, wobei R1b, R2b und R3b vorzugsweise nicht gleichzeitig Wasserstoffatome darstellen.

25

Als erfindungsgemäße Verbindungen seien neben den Verbindungen der Beispiele und ihren Salzen unter anderem die folgenden Verbindungen genannt, wobei - bedingt durch die Tautomerie im Imidazolring - die 5-Substitution im Benzimidazol mit der 6-Substitution identisch ist:

35

255

3415971

- 5/11

5-Cyclobutylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Cyclobutylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5 5-Cyclohexylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopentylcarbonyl-2-[(4-methoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

10 5-Cyclohexylcarbonyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-ethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

15 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-5-ethyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5-(1-Methylcyclopropylcarbonyl)-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

20 5-(1,2,3-Trimethylcyclopropylcarbonyl)-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-(1-Methylcyclohexylcarbonyl)-2-[(4-methoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(3-ethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

25 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(3,5-diethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-ethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

30 5-Cyclopentylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopentylcarbonyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

35

255

3415971

- 5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-(4-Chlorobenzoyl)-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-(4-Fluorobenzoyl)-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-
1H-benzimidazol,
5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-(4-Methoxybenzoyl)-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-(2-Fluorobenzoyl)-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-(3-Methoxybenzoyl)-2-[(4-methoxy-3-methyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-(2-Fluorobenzoyl)-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
2-[(4-Methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(o-toluoyl)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(m-toluoyl)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(p-toluoyl)-1H-benzimidazol,
5-(1-Methylcyclopropylcarbonyl)-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Cyclobutylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-Cyclohexylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Cyclopentylcarbonyl-2-[(4-methoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-(4-Fluorobenzoyl)-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Cyclobutylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-Cyclobutylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

255

3415971

- 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-Cyclohexylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
10 5-Cyclohexylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Benzoyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-Benzoyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Benzoyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-Benzoyl-2-[(5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
15 5-Benzoyl-2-[(3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-Benzoyl-2-[(3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-(4-Fluorbenzoyl)-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-(4-Fluorbenzoyl)-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
20 5-(4-Fluorbenzoyl)-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-(4-Fluorbenzoyl)-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
2-[(4-Methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(p-toluoyl)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(p-toluoyl)-1H-benzimidazol,
25 2-[(4-Methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(p-toluoyl)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(p-toluoyl)-1H-benzimidazol,
5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
und ihre Salze, insbesondere
30 5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
35

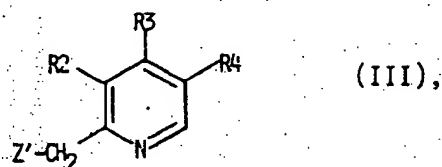
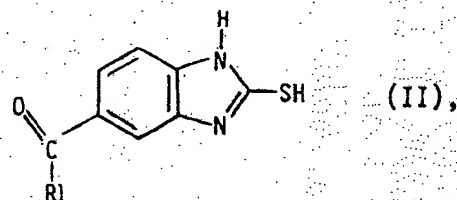
255

3415971

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der acylierten Benzimidazole der Formel I, worin R₁, R₂, R₃, R₄ und n die oben angegebene Bedeutung haben, und ihrer Salze.

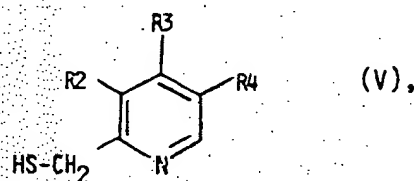
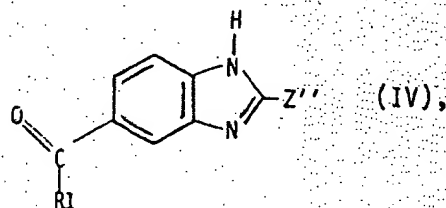
5 Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Mercaptobenzimidazole der Formel II mit Picolinderivaten III,



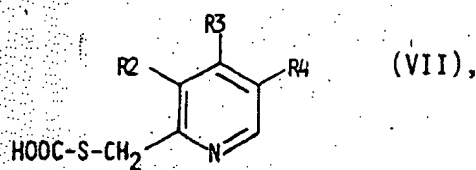
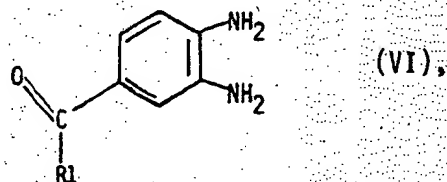
oder

15 b) Benzimidazole der Formel IV mit Mercaptopicolinen V,

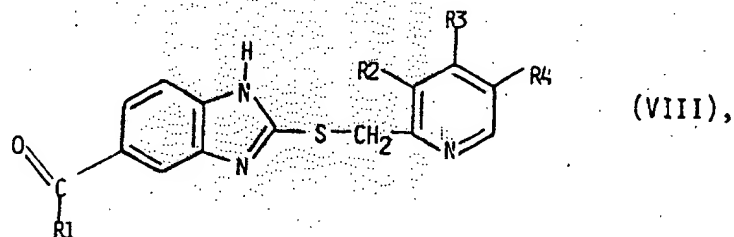


oder

25 c) o-Phenylendiamine der Formel VI mit Ameisensäurederivaten VII



umsetzt und gegebenenfalls anschließend die nach a), b) oder c) erhaltenen 2-Benzimidazolyl-2-pyridyl-sulfide der Formel VIII

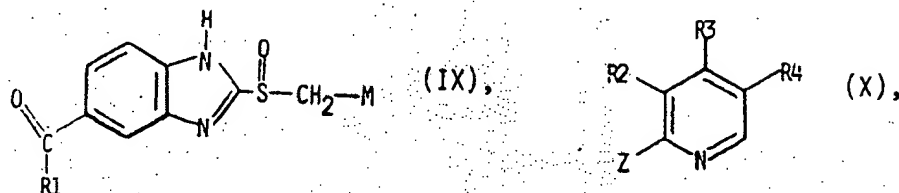


255

3415971

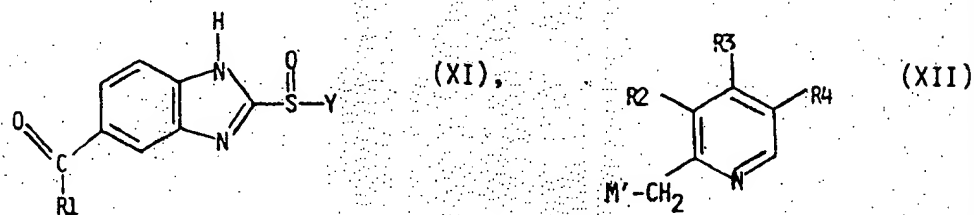
oxidiert und/oder in die Salze überführt,
oder daß man

d) Benzimidazole der Formel IX mit Pyridinderivaten X



oder

e) Sulfinylderivate der Formel XI mit 2-Picolinderivaten XII



20 umsetzt und gegebenenfalls anschließend in die Salze überführt, wobei
Y, Z, Z' und Z'' geeignete Abgangsgruppen darstellen, M für ein Alkali-
metallatom (Li, Na oder K) steht, M' für das Äquivalent eines Metall-
atoms steht und R1, R2, R3, R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen
haben.

25 Bei den vorstehend aufgeführten Umsetzungen können die Verbindungen
II-XII als solche oder gegebenenfalls in Form ihrer Salze eingesetzt
werden.

30 Die Herstellungsverfahren a), b) und c) führen zu den erfindungsgemäßen
Sulfiden, die Oxidation der Verbindungen VIII und die Verfahren d) und
e) liefern die erfindungsgemäßen Sulfoxide.

35

Welche Abgangsgruppen Y, Z, Z' bzw. Z'' geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Eine geeignete Abgangsgruppe Y ist beispielsweise eine Gruppe, die zusammen mit der Sulfinylgruppe, an die sie gebunden ist, ein reaktives Sulfinsäurederivat bildet. Als geeignete Abgangsgruppe Y seien beispielsweise Alkoxy-, Dialkylamino- oder Alkylmercaptogruppen genannt. Als geeignete Abgangsgruppen Z, Z' bzw. Z'' seien beispielsweise Halogenatome, insbesondere Chloratome, oder durch Veresterung (z.B. mit p-Toluolsulfonsäure) aktivierte Hydroxylgruppen genannt. Das Äquivalent eines Metallatoms M' ist beispielsweise ein Alkalimetallatom (Li, Na oder K), oder ein Erdalkalimetallatom (z.B. Mg), das durch ein Halogenatom (z.B. Br, Grignard-Reagenz) substituiert ist, oder irgendein anderes, gegebenenfalls substituiertes Metallatom, von dem bekannt ist, daß es bei Substitutionsreaktionen metallorganischer Verbindungen wie die oben erwähnten Metalle reagiert.

Die Umsetzung von II mit III erfolgt in an sich bekannter Weise in geeigneten, vorzugsweise polaren Lösungsmitteln (wie Methanol, Dimethylsulfoxid, Aceton, Dimethylformamid oder Acetonitril) unter Zusatz oder unter Ausschluß von Wasser. Sie wird beispielsweise in Gegenwart eines Protonenakzeptors durchgeführt. Als solche eignen sich Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumcarbonat, oder tertiäre Amine, wie Pyridin, Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin. Alternativ kann die Umsetzung auch ohne Protonenakzeptor durchgeführt werden, wobei - je nach Art der Ausgangsverbindungen - gegebenenfalls zunächst die Säureadditionssalze in besonders reiner Form abgetrennt werden können. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 0° und 150° C liegen, wobei in Gegenwart von Säureakzeptoren Temperaturen zwischen 20°C und 80°C und ohne Säureakzeptoren zwischen 60°C und 120°C - insbesondere die Siedetemperatur der verwendeten Lösungsmittel - bevorzugt sind. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 0,5 und 12 Stunden.

Bei der Umsetzung von IV mit V, die in an sich bekannter Weise erfolgt, kommen ähnliche Reaktionsbedingungen wie bei der Umsetzung von II mit III zur Anwendung.

255

3415971

17

Die Reaktion von VI mit VII wird bevorzugt in polaren, gegebenenfalls wasserhaltigen Lösungsmitteln in Gegenwart einer starken Säure, z.B. Salzsäure, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

5

Die Oxidation der Sulfide VIII erfolgt in an sich bekannter Weise und unter den Bedingungen, wie sie dem Fachmann für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden geläufig sind [siehe hierzu z.B. J. Drabowicz und M. Mikolajczyk, Organic preparations and procedures int. 14(1-2), 45-89 (1982)

- 10 oder E. Block in S. Patai, The Chemistry of Functional Groups, Supplement E. Part 1, S. 539-608, John Wiley and Sons (Interscience Publication), 1980]. Als Oxidationsmittel kommen alle für die Oxidation von Sulfiden üblicherweise verwendeten Reagenzien in Frage, insbesondere Peroxysäuren, wie z. B. Peroxyessigsäure, Trifluorperoxyessigsäure, 3,5-Dinitroperoxybenzoesäure, Peroxymaleinsäure oder bevorzugt
- 15 m-Chlorperoxybenzoesäure.

- Die Reaktionstemperatur liegt (je nach Reaktivität des Oxidationsmittels und Verdünnungsgrad) zwischen -70°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, bevorzugt jedoch zwischen -30°C und $+20^{\circ}\text{C}$. Als vorteilhaft hat sich auch die Oxidation mit Halogenen bzw. mit Hypo-
- 20 halogeniten (z.B. mit wäßriger Natriumhypochloritlösung) erwiesen, die zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0° und 30°C durchgeführt wird. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in inerten Lösungsmitteln, z.
- 25 B. Essigsäureethylester, oder aromatischen oder chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol, Dichlormethan oder Chloroform, durchgeführt.

- Die Umsetzung von IX mit X erfolgt bevorzugt in inerten Lösungsmitteln, wie sie auch für die Reaktion von Enolationen mit Alkylierungsmitteln
- 30 üblicherweise verwendet werden. Beispielsweise seien aromatische Lösungsmittel wie Benzol oder Toluol genannt. Die Reaktionstemperatur liegt (je nach Art des Alkalimetallatoms M und der Abgangsgruppe Z) in der Regel zwischen 0° und 120°C , wobei die Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels bevorzugt ist. Beispielsweise [wenn M Li (Lithium) und Z

35

295

3415971

18

Cl (Chlor) darstellt und die Umsetzung in Benzol durchgeführt wird] ist die Siedetemperatur von Benzol (80°C) bevorzugt.

Die Verbindungen XI werden mit den Verbindungen XII in an sich bekannter Weise umgesetzt, wie sie dem Fachmann für die Reaktion metallorganischer Verbindungen geläufig ist.

Je nach Art der Ausgangsverbindungen, die gegebenenfalls auch in Form ihrer Salze eingesetzt werden können, und in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zunächst entweder als solche oder in Form ihrer Salze gewonnen.

Im übrigen erhält man die Salze durch Auflösen der freien Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base - gegebenenfalls in der genau berechneten stöchiometrischen Menge - anschließend zugegeben wird.

Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

Erhaltene Salze können durch Alkalisieren bzw. Ansäuern, z. B. mit wäbrigem Natriumhydrogencarbonat bzw. mit verdünnter Salzsäure, in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in die Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich die Verbindungen reinigen, oder es lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die erfindungsgemäßen Sulfoxide sind optisch aktive Verbindungen. Die Erfindung umfaßt daher sowohl die Enantiomeren als auch ihre Mischungen und Racemate. Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden. Die Enantiomeren können

255

3415971

aber auch durch asymmetrische Synthese, beispielsweise durch Reaktion optisch aktiver reiner Verbindungen XI oder diastereoisomer reiner Verbindungen XI mit Verbindungen XII hergestellt werden [siehe hierzu K.K.Andersen, Tetrahedron Lett., 93 (1962)].

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden bevorzugt durch Umsetzung von II mit III und gegebenenfalls anschließende Oxidation des entstandenen Sulfids VIII synthetisiert.

- Die Verbindungen der Formel II sind neu und ebenfalls Gegenstand der
10 Erfindung. Die Verbindungen III - VII sowie IX - XII sind entweder bekannt, oder sie können nach bekannten Vorschriften analog hergestellt werden. Die Verbindungen II erhält man beispielsweise durch Umsetzung von Verbindungen VI mit Kohlendisulfid in Gegenwart von Alkalihydroxiden oder mit Alkali-O-ethylthiocarbonaten. Die Verbindungen III können gemäß O.E.Schulz
15 u. S. Fedders, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 128-136 (1977) hergestellt werden. Die Verbindungen IX werden beispielsweise aus den Verbindungen II durch Methylierung, Oxydation und anschließende Deprotonierung - z.B. mit Alkalimetallhydriden oder -alkoholaten oder üblichen metallorganischen Verbindungen - erhalten. Die Verbindungen X werden in Anlehnung an
20 Z. Talik, Roczniki Chem. 35, 475 (1961) hergestellt.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Schmp. bedeutet Schmelzpunkt, für Stunde(n) wird die Abkürzung h verwendet und für Minuten wird die Abkürzung Min. verwendet.

- 25 Unter "Ether" wird Diethylether verstanden.

30

35

255

- 14 -
20

3415971

BEISPIELE1. 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol

- 5 Zu einer Lösung von 1,20 g 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)-methylthio]-1H-benzimidazol in 50 ml Dichlormethan tropft man bei -40°C eine Lösung von 0,79 g 85%iger m-Chlorperoxybenzoesäure in 15 ml Dichlormethan und rührt 30 Min. bei -40°C . Man läßt die Temperatur auf -10°C ansteigen, setzt 0,54 ml Triethylamin und 15 ml 2 m Kaliumhydrogen-
- 10 carbonatlösung zu und trennt die organische Schicht ab, wäscht sie mit Wasser und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum unter 30°C ab. Den Rückstand läßt man nach Zusatz von Essigsäureethylester kristallisieren und wäscht die abfiltrierten Kristalle mit Petrolether (Sdp. $40/60^{\circ}\text{C}$). Man erhält 1,1 g (88%) der Titelverbindung vom Schmp. $146-147^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).

15

Analog erhält man

- 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol vom Schmp. $163-164^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung, aus Methanol).
- 20 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol vom Schmp. $159-161^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung, aus Essigsäureethylester).

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol vom Schmp. $137-139^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).

25

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol vom Schmp. $155-157^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).

durch Oxidation von

30

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

35

255

21

3415971

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,

5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylthio]-
1H-benzimidazol

5

mit m-Chlorperoxybenzoesäure in Dichlormethan.

2. 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol

10

3,5 g 5-Cyclopropylcarbonyl-2-merkapto-1H-benzimidazol, 3,3 g 2-Chlor-methyl-4-methoxypyridin-hydrochlorid und 80 ml Isopropanol werden 3,5 h zum Sieden erhitzt. Man kühlt im Eisbad und erhält 6,4 g (97%) 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol-dihydrochlorid vom Schmp. 207-208°C (Zersetzung). Man löst das Salz in
15 Wasser, klärt mit Aktivkohle, neutralisiert mit Kaliumhydrogencarbonat-lösung, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet die organische Lösung mit Magnesiumsulfat und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Den Rückstand kristallisiert man aus Ethanol um und erhält 4,6 g (85%) der Titelverbindung vom Schmp. 128-129°C.

20

Erhitzt man 5-Cyclopropylcarbonyl-2-merkapto-1H-benzimidazol mit 2-Chlor-methyl-4-methoxy-3-methylpyridin-hydrochlorid 4,5 h in Isopropanol, erhält man analog in 91% Ausbeute 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol (Schmp. 157-158°C).

25

Analog erhält man mit 2-Chlormethyl-4-methoxy-5-methylpyridin-hydrochlorid nach 1 h Rückflußkochen und Chromatographie der freien Base mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (1:1) an einer Kieselgelsäule in 69% Ausbeute 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-5-methyl-2-pyridyl)-
30 methylthio]-1H-benzimidazol (Schmp. 115-117°C).

35

755

22

3415971

3. 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol

1,5 g 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol werden in 25 ml Essigsäureethylester im Eisbad gerührt und
5 in 10 Min. eine Mischung aus 8,4 ml einer 15%igen wässrigen Natriumhypochloritlösung und 5,6 ml 10%iger Natronlauge zugetropft. Nach 30 Min. werden 0,6 ml einer 10%igen Natriumthiosulfatlösung und dann 1,4 g Ammoniumsulfat zugesetzt. Anschließend trennt man die organische Phase ab und wäscht mit 5 ml 20%iger Natriumchloridlösung, trocknet mit
10 Magnesiumsulfat, konzentriert die Lösung im Vakuum und läßt im Eisbad kristallisieren. Man erhält die Titelverbindung in 75%iger Ausbeute. Schmp. 146-147°C (Zersetzung).

4. 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol

15 Zu einer Mischung von 2,18 g 5-Cyclopropylcarbonyl-2-merkapto-1H-benzimidazol und 1,96 g 2-Chlormethyl-3-methylpyridin-hydrochlorid in 30 ml Ethanol tropft man in 30 Min. 2,6 ml 10 m Natronlauge zu und rührt noch 4 Stunden bei 60°C. Man destilliert das Lösungsmittel
20 im Vakuum ab, versetzt mit Wasser und schüttelt mit Dichlormethan aus, wäscht mit 0,1 m Salzsäure und engt im Vakuum ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Diisopropylether um und erhält 2,3 g (72%) der Titelverbindung vom Schmp. 159-161°C.

25 Analog wurde durch Umsetzung von 5-Cyclopropylcarbonyl-2-merkapto-1H-benzimidazol mit 2-Chlormethyl-4-methoxy-3,5-dimethylpyridinhydrochlorid 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)-methylthio]-1H-benzimidazol vom Schmp. 171-173°C erhalten.

30 5. 5-Cyclopropylcarbonyl-2-merkapto-1H-benzimidazol

a) Zu 35,2 g Cyclopropyl-4-methoxyphenylketon in 140 ml Dichlormethan werden 41,5 ml 100%ige Salpetersäure bei 8-12°C zugetropft. Man rührt
noch 4 h bei 20°C und tropft unter Kühlung im Eisbad eine Lösung von 82 g Natriumacetat in 250 ml Wasser zu. Man trennt die organische Phase
35 ab, schüttelt die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan aus und engt

255

- 23 -

3415971

die vereinigten organischen Phasen im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 35 g (79%) Cyclopropyl-(4-methoxy-3-nitrophenyl)keton.

5 b) In eine Lösung von 34,0 g vorstehender Verbindung in 340 ml Dimethylsulfoxid leitet man bei 110°C 10 h lang Ammoniak ein, gießt auf Eiswasser und kristallisiert den ausgefallten Niederschlag aus Toluol um. Man erhält 27 g (85%) (4-Amino-3-nitrophenyl)-cyclopropylketon vom Schmp. 167-168°C.

0 c) 26,0 g vorstehender Verbindung werden in 300 ml Methanol bei 20-30°C an 2 g 10%iger Palladium-Kohle in einer Umlaufhydrierungsapparatur bei Normaldruck hydriert. Nach 1 h wird der Katalysator abfiltriert, die Lösung im Vakuum konzentriert und dann mit 100 ml Isopropanol versetzt.
5 Man erhält 18,6 g (84%) Cyclopropyl-(3,4-diaminophenyl)-keton vom Schmp. 125-126°C.

0 d) 18,0 g vorstehender Verbindung, 21,3 g Kalium-O-ethyldithiocarbonat, 180 ml Ethanol und 36 ml Wasser werden unter Stickstoffschutzgas 10 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man gießt auf 1 l Eiswasser, stellt mit Natronlauge auf pH 12, klärt mit Aktivkohle und säuert mit Salzsäure auf pH 2 an. Man erhält 21,5 g (97%) der Titelverbindung vom Schmp. 247-249°C (Zersetzung).

5 6. 5-Cyclopentylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol

Man stellt eine wässrige Lösung von 1,41 g 5-Cyclopentylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol-dihydrochlorid mit Natriumcarbonatlösung alkalisch, extrahiert mit 30 ml Dichlormethan, trocknet mit Magnesiumsulfat und oxidiert die freigesetzte Base analog Beispiel 1 mit 0,72 g 85%iger m-Chlorperoxybenzoesäure. Durch Rühren mit Ether wird die rohe Titelverbindung kristallisiert. Man erhält 1,12 g (91%) vom Schmp. 142-143°C (Zersetzung).

5

2

3

3

255

- 18 -
24

3415971

Analog erhält man aus 5-Cyclopentylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol durch Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure 5-Cyclopentylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol vom Schmp. 109-111°C (Zersetzung).

5

7. 5-Cyclopentylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol-dihydrochlorid

2,46 g 5-Cyclopentylcarbonyl-2-merkapto-1H-benzimidazol, 2,14 g 2-Chlor-methyl-4-methoxypyridin-hydrochlorid und 50 ml Isopropanol werden 3 h zum Sieden erhitzt. Man rührt noch 1 h im Eisbad und erhält 4,2 g (95%) der Titelverbindung. Zur Reinigung löst man in 50 ml Wasser, klärt mit Aktivkohle, macht mit Kaliumbicarbonatlösung alkalisch, extrahiert mit Dichlormethan, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, löst in Ether/Ethanol (1:1) und fällt die Titelverbindung mit 4 M Chlorwasserstoff in Ether. Schmp. 202-204°C (Zersetzung).

10

Durch analoge Umsetzung der Merkaptoverbindung mit 2-Chlormethyl-4-methoxy-3-methylpyridin-hydrochlorid erhält man in 89% Ausbeute 5-Cyclopentylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol vom Schmp. 116-118°C (aus Diisopropylether).

20

8. 5-Cyclopentylcarbonyl-2-merkapto-1H-benzimidazol

a) Man löst 33,0 g Cyclopentyl-4-methoxyphenylketon bei -15°C in 150 ml konzentrierter Schwefelsäure und tropft bei -25°C bis -28°C in 40 Min. eine Mischung von 8,9 ml 100%iger Salpetersäure und 86 ml konzentrierter Schwefelsäure zu. Man rührt 30 Min. bei -25°C, gießt auf 1,5 kg Eis/Wasser, extrahiert mit Essigsäureethylester, engt im Vakuum ein und läßt den Rückstand aus 150 ml Methanol bei 0°C kristallisieren. Man erhält 35 g (86%) Cyclopentyl-(4-methoxy-3-nitrophenyl)keton vom Schmp. 66-67°C.

25

30

b) In eine Lösung von 33 g vorstehender Verbindung in 330 ml Dimethylsulfoxid leitet man 9 h bei 115°C Ammoniak ein. Man gießt auf Eiswasser und kristallisiert den Niederschlag aus Methanol/Wasser um. Man erhält 26 g (84%) (4-Amino-3-nitrophenyl)-cyclopentylketon vom Schmp. 131-132°C.

35

255

- 18
25

3415971

c) Durch Reduktion von 25,0 g vorstehender Verbindung in Methanol an 1 g 10%iger Palladiumkohle erhält man 19,0 g (87%) 3,4-Diaminophenylcyclopentylketon vom Schmp. 89-90°C (aus Isopropanol).

5 d) Man erhitzt 19,0 g vorstehender Verbindung und 20,4 g Kalium-O-ethyl-dithiocarbonat in 200 ml Ethanol und 40 ml Wasser 15 Stunden unter Rückfluß zum Sieden. Man gießt auf 800 ml Wasser, stellt mit Natronlauge auf pH 11, klärt mit Aktivkohle, fällt mit verdünnter Salzsäure und erhält 22,2 g (97%) der Titelverbindung vom Schmp. 249-250°C (aus
10 Isopropanol).

9. 5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol

Zu einer Lösung von 1,5 g 5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol in 120 ml Dichlormethan tropft man bei -40°C in
15 0,5 Stunden eine Lösung von 0,99 g 85%iger m-Chlorperoxybenzoesäure in 30 ml Dichlormethan. Man rührt noch 0,5 h, setzt 0,68 ml Triethylamin zu, läßt die Temperatur auf 0°C ansteigen und schüttelt die organische Lösung mehrmals mit 2 m Kaliumbicarbonatlösung und dann mit Wasser aus. Die organische Lösung wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im
20 Vakuum das Lösungsmittel destilliert. Der Rückstand wird zweimal mit Essigsäureethylester und dann mit 90%igem wässrigem Methanol gerührt. Man erhält 1,0 g (64%) der Titelverbindung vom Schmp. 164-165°C (Zersetzung).

25 Analog erhält man aus

5-(4-Fluorbenzoyl)-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol
und m-Chlorperoxybenzoesäure in Dichlormethan,
5-(4-Fluorbenzoyl)-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-
30 benzimidazol vom Schmp. 175-177°C (Zersetzung),
5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-
benzimidazol vom Schmp. 142-144°C (Zersetzung).

35

255

- 20 -

3415971

26

10. 5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol

Man setzt analog Beispiel 2 5-Benzoyl-2-merkapt-1H-benzimidazol mit 2-Chlormethyl-4-methoxypyridin-hydrochlorid um und erhält in 86% Ausbeute die Titelverbindung vom Schmp. 172-174°C (aus Ethanol).

Analog erhält man aus 5-(4-Fluorbenzoyl)-2-merkapt-1H-benzimidazol in 80% Ausbeute 5-(4-Fluorbenzoyl)-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol vom Schmp. 205-208°C (aus Ethanol).

11. 5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol

3,0 g 5-Benzoyl-2-merkapt-1H-benzimidazol, 2,58 g 2-Chlormethyl-4-methoxy-3-methylpyridin-hydrochlorid, 4,1 ml 6 m Natronlauge und 60 ml Ethanol werden 3 h bei 50°C gerührt. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, versetzt mit Wasser und schüttelt mit Chloroform aus, engt die organische Lösung im Vakuum ein, löst den Rückstand in Isopropanol und fällt mit 4 ml Chlorwasserstoff in Ether 4,5 g (81,5%) des Dihydrochlorids der Titelverbindung. Durch Freisetzen der Base in Wasser und Umkristallisieren aus Ethanol erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 142-144°C.

12. 5-Benzoyl-2-merkapt-1H-benzimidazol

10,2 g 3,4-Diaminobenzophenon-hydrochlorid, 9,0 g Kalium-O-ethylthiocarbonat, 7 ml 6 m Kalilauge, 10 ml Wasser und 130 ml Ethanol werden 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man klärt mit Aktivkohle, tropft in der Siedehitze 5 g Eisessig und dann 330 ml Wasser zu, kühlt und erhält 9,8 g (94%) der Titelverbindung vom Schmp. 256-259°C.

Analog erhält man aus 3,4-Diamino-4'-fluorbenzophenon-hydrochlorid und Kalium-O-ethylthiocarbonat 5-(4-Fluorbenzoyl)-2-merkapt-1H-benzimidazol vom Schmp. 292-295°C.

35

255

3415971

27

13. 2-Chlormethyl-4-methoxypyridin-hydrochlorid

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 10 g (0,072 Mol) 2-Hydroxymethyl-4-methoxypyridin in 30 ml trockenem Chloroform werden 15 ml Thionylchlorid innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur kommen und rührt noch eineinhalb Stunden. Nach Abziehen des Lösungsmittels und des überschüssigen Thionylchlorids erhält man farblose Kristalle, die aus Isopropanol umkristallisiert werden [12,1 g (87%) Schmp. $149-150^{\circ}\text{C}$ Zersetzung].

In analoger Weise erhält man durch Umsetzung von

10 2-Hydroxymethyl-4-methoxy-3-methylpyridin,
2-Hydroxymethyl-4-methoxy-3,5-dimethylpyridin,
2-Hydroxymethyl-4-methoxy-5-methylpyridin bzw.
2-Hydroxymethyl-3-methylpyridin mit Thionylchlorid,
2-Chlormethyl-4-methoxy-3-methylpyridin-hydrochlorid (Schmp. $157-153^{\circ}\text{C}$,
15 Zersetzung, aus Isopropanol/Ether),
2-Chlormethyl-4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-hydrochlorid [Schmp. $135-136^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung) aus Isopropanol/Ether],
2-Chlormethyl-4-methoxy-5-methylpyridin-hydrochlorid (Schmp. 147°C ,
Zersetzung),
20 2-Chlormethyl-3-methylpyridin-hydrochlorid (Schmp. $163-165^{\circ}\text{C}$).

Die 2-Hydroxymethyl-pyridine (siehe auch Beispiel 14) werden in Anlehnung an bzw. nach Vorschrift von O.E. Schulz und S.Fedders, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 128 (1977) erhalten. Die entsprechend benötigten Vorprodukte werden gemäß H.C. Brown, S. Johnson und H. Podall, J.Am.Chem. Soc. 76, 5556 (1954) hergestellt.

14. 2-Hydroxymethyl-4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-hydrochlorid

30 18 g 2,3,5-Trimethylpyridin [F. Bohlmann, A. Englisch, J. Politt, H. Sander und W. Weise, Chem. Ber. 88, 1831 (1955)] und 17 ml 30%iges Wasserstoffperoxid werden in 80 ml Eisessig 2,5 h bei 100°C erwärmt. Danach setzt man weitere 10 ml 30%iges Wasserstoffperoxid zu und hält die Temperatur weitere 8 h. Das Gemisch wird anschließend im Wasserstrahl-

35

255

3415971

28

vakuum auf das halbe Volumen eingeengt und einem Peroxidtest unterzogen. Bei Peroxidfreiheit wird alles Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 95-98°C und 0,01 Torr (1,33 Pa) gehen 19,2 g (95%) 2,3,5-Trimethylpyridin-N-oxid über.

5

5,0 g hiervon werden bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus 7 ml rauchender Salpetersäure und 7 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und 18 Stunden bei 40°C Badtemperatur erwärmt. Danach gießt man auf Eiswasser und stellt mit starker Natronlauge unter Kühlung alkalisch.

10

Die Extraktion des Gemisches mit Essigsäureethylester ergibt nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum rohes 2.3.5-Trimethyl-4-nitropyridin-N-oxid, das ohne weitere Reinigung in 20 ml trockenem Methanol gelöst wird. Zu dieser Lösung gibt man 4,7 ml käufliches 30%iges Natriummethoxid in Methanol und erwärmt 12 h auf 50°C. Danach wird das Lösungsmittel ab-

15

gezogen; der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das als Öl zurückbleibende rohe 4-Methoxy-2.3.5-trimethylpyridin-N-oxid ohne weitere Reinigung in 20 ml 100°C heißes Essigsäureanhydrid gegossen und 1 Stunde bei dieser Temperatur erwärmt. Danach wird im Vakuum ein-

20

geengt und ohne weitere Reinigung in 20 ml 10%iger wässriger Salzsäure aufgenommen und 2,5 h bei 50°C gerührt. Im Vakuum wird auf das halbe Volumen eingeengt, mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet; das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen. Der ölige

25

Rückstand wird in 50 ml Ethylmethylether gelöst und mit etherischer Salzsäure bis zur quantitativen Ausfällung versetzt. Der Niederschlag wird aus Dioxan mit wenig Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 3,1 g der Titelverbindung vom Schmp. 126°C. Nach Chromatographie der freien Base an einer Kieselgelsäule findet man für die freie Base Schmp. 49-51°C und für das Hydrochlorid nach Wiederfällung in Chlorwasserstoff/Ether Schmp. 133,5°C (Zersetzung).

30

In ähnlicher Weise wird 2-Hydroxymethyl-4-methoxy-5-methylpyridin (Schmp. 102-104°C) erhalten.

35

255

3415971

29

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die acylierten Benzimidazole der allgemeinen Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie hemmen deutlich die Magensäuresekretion von Warmblütern und weisen darüberhinaus eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutz-
5 wirkung bei Warmblütern auf. Diese Magen- und Darmschutzwirkung wird bereits bei der Verabreichung von Dosen beobachtet, die unterhalb der säuresekreptionshemmenden Dosen liegen.

10 Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastro-intestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen,
15 Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Streßsituationen verursacht werden können.

20 Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen ist ihre vergleichsweise große chemische Stabilität.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschenderweise den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen deutlich überlegen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die
25 substituierten Benzimidazole und ihre pharmakologisch verträglichen Salze für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten des Magens und Darms und solcher Krankheiten, die auf einer überhöhten Magensäuresekretion beruhen, verwendet werden.

30

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

35

255

- 24 -

30

3415971

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere acylierte Benzimidazole der allgemeinen Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

- 10 Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vor-
15 teilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

- Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Löse-
mitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und
20 anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

- 25 Die Wirkstoffe können oral oder parenteral appliziert werden, wobei die orale und die intravenöse Applikation bevorzugt ist.

- Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa
0,01 bis etwa 20, vorzugsweise 0,05 bis 7, insbesondere 0,2 bis 3 mg/kg
30 Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere
35 Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen

255

3415971

~~25~~
31

optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre Salze zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat; Tranquilizer, wie Benzodiazepine, beispielsweise Diazepam; Spasmolytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin; Anticholinergica, wie z.B. Oxyphencyclimin, Phencarbamid; Lokalanästhetika, wie z.B. Tetracain, Procain; gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren enthalten.

Die Formulierung der Wirkstoffe kann z.B. auf folgende Weise erfolgen:

a) Tabletten mit 40 mg Wirkstoff

20 kg 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol, 40 kg Milchzucker, 26 kg Maisstärke und 3 kg Polyvinylpyrrolidon werden mit ca. 20 Liter Wasser befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,25 mm Maschenweite granuliert. Das Granulat wird im Wirbelschichttrockner bis zu einer relativen Feuchte von 50-60 % getrocknet und dann mit 8 kg Natriumcarboxymethylcellulose, 2 kg Talkum und 1 kg Magnesiumstearat versetzt. Das fertige Granulat wird zu Tabletten à 200 mg und 8 mm Durchmesser gepreßt.

b) Kapseln mit einem Wirkstoffgehalt von 30 mg

300 g 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol, 695 g mikrokristalline Cellulose und 5 g amorphe Kieselsäure werden feingepulvert, gut vermischt und in Hartgelatine-kapseln Größe 4 abgefüllt.

c) Kapseln mit einem Wirkstoffgehalt von 10 mg

100 g 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol, 895 g mikrokristalline Cellulose und 5 g amorphe Kieselsäure werden feingepulvert, gut vermischt und in Hartgelatine-kapseln Größe 4 abgefüllt.

255

- 25 -
32

3415971

d) Ampullen enthaltend 30 mg Wirkstoff

60 g 5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol werden in 9 kg destilliertem Wasser suspendiert und durch langsame Zugabe von 1 m Salzsäure gelöst, bis die klare Lösung einen pH von 5 erreicht hat (ca. 171 ml). Nach Zugabe von 90 g Natriumchlorid und 5 g Natriumdisulfit wird mit destilliertem Wasser auf 10 l aufgefüllt. Die Lösung wird sterilfiltriert und in 5 ml-Ampullen abgefüllt. Diese werden bei 121°C 20 Minuten sterilisiert.

e) Ampullen enthaltend 10 mg Wirkstoff

1 g 5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol wird unter Rühren in einer Lösung von 6 g Natriumcarbonat in 90 ml destilliertem Wasser gelöst. Die entstandene Lösung wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt und sterilfiltriert. Von dieser Lösung wird je 1 ml in ein 10 ml Vial eindosiert und lyophilisiert.

255

- 27 -
33

3415971

Pharmakologie

Die ausgezeichnete Magenschutzwirkung und die magensekretionshemmende Wirkung der erfindungsgemäßen acylierten Benzimidazole läßt sich
5 tierexperimentell am Modell Shay-Ratte nachweisen. Die untersuchten Verbindungen sind wie folgt mit Nummern versehen worden:

lfd. Nr.	Name der Verbindung
1	5-Benzoyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methyl-sulfinyl]-1H-benzimidazol
2	5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methyl-sulfinyl]-1H-benzimidazol
3	5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methyl-thio]-1H-benzimidazol
4	5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol
5	5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)-methylthio]-1H-benzimidazol,
6	5-Cyclopropylcarbonyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl)methyl-sulfinyl]-1H-benzimidazol
7	5-Cyclopentylcarbonyl-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methyl-sulfinyl]-1H-benzimidazol

Der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die durch Pylorusligatur (4h; sog. Shay-Ratte) und orale Gabe von 100 mg/kg Acetylsalicylsäure
30 ausgelöste Magenläsionsbildung sowie die Magensekretion (HCl) während 4 bei der Ratte ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

35

255

3415971

34

Magenschutzwirkung und Magensekretionshemmung

Lfd. Nr.	n [Anzahl d.Tiere]	Magenschutzwirkung (Ratte) Hemmung d. Läsionsindex, ED ₅₀ ^{+))} [mg/kg, p.o.]	Magensekretion (Ratte)		
			% Hemmung der HCl- Sekretion ++)	ED ₂₅ ^{+))} [mg/kg, p.o.]	ED ₅₀ ^{+))} [mg/kg, p.o.]
1	8	≤ 3.0			< 3.0
2	32	2.3	51	1.0	2.2
3	16	< 1.0	< 13	> 3	
4	40	1.2	8	1.2	1.8
5	16	1.2	25	1.2	2.4
6	8	1.0			2.0
7	16	2.4	0	3.6	5.6

+) ED₂₅ bzw. ED₅₀ = Dosis, die den Läsionsindex bzw. die HCl-Sekretion (4 h) des Rattenmagens bei der behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe um 25 bzw. 50 % mindert.

++) nach Gabe der antiulcerösen ED₅₀

Die Prüfung der antiulcerogenen Wirkung erfolgte nach der Methode der sogenannten Shay-Ratte:

Die Ulcusprovokation erfolgt bei 24 Stunden nüchtern gehaltenen Ratten (weiblich, 180 - 200 g, 4 Tiere je Käfig auf hohem Gitterrost) durch Pylorusligatur (unter Diethylethernarkose) und orale Applikation von 100 mg/10 ml/kg Acetylsalicylsäure. Die zu prüfenden Substanzen werden oral (10 ml/kg) eine Stunde vor der Pylorusligatur verabreicht. Der Wundverschluß wird mittels Michelklammern vorgenommen. 4 Stunden danach erfolgt die Tötung der Tiere im Etherrausch durch Atlas-Dislokation und

255

3415971

~~35~~
35

die Resektion des Magens. Der Magen wird längs eröffnet und auf einer Korkplatte fixiert, nachdem zuvor die Menge des sezernierten Magensaftes (Volumen) und später sein HCl-Gehalt (Titration mit Natronlauge) bestimmt wurde; mit einem Stereomikroskop werden bei 10-facher Vergrößerung Anzahl und Größe (=Durchmesser) vorhandener Ulcera ermittelt. Das Produkt aus Schweregrad (gemäß nachfolgender Punkteskala) und Anzahl der Ulcera dient als individueller Läsionsindex.

Punkteskala:

10	keine Ulcera	0
	Ulcusdurchmesser 0,1 - 1,4 mm	1
	1,5 - 2,4 mm	2
	2,5 - 3,4 mm	3
	3,5 - 4,4 mm	4
15	4,5 - 5,4 mm	5
	> 5,5 mm	6

Als Maß für den antiulcerogenen Effekt dient die Minderung des mittleren Läsionsindex jeder behandelten Gruppe gegenüber dem der Kontrollgruppe (=100 %). Die ED₂₅ bzw. ED₅₀ bezeichnen diejenigen Dosen, die den mittleren Läsionsindex bzw. die HCl-Sekretion gegenüber der Kontrolle um 25% bzw. 50% mindern.

Toxizität

Die LD₅₀ aller geprüften Verbindungen liegt oberhalb von 1000 mg/kg [p.o.] bei der Maus.

30

35